

## **Doktori értekezés tézisei**

**Új fázisjelölt katalizátorok előállítása és alkalmazása szerves szintézisekben**

**Dalicsek Zoltán**

**Témavezető: Dr. Soós Tibor**

**Kémiai Doktori Iskola**

**Vezető: Prof. Inzelt György**

**Szintetikus kémia, Anyagtudomány, Biomolekuláris kémia program**

**Programvezető: Prof. Horváth István Tamás**



**Eötvös Loránd Tudományegyetemen  
Természettudományi Kar  
Kémia Doktori Iskola**

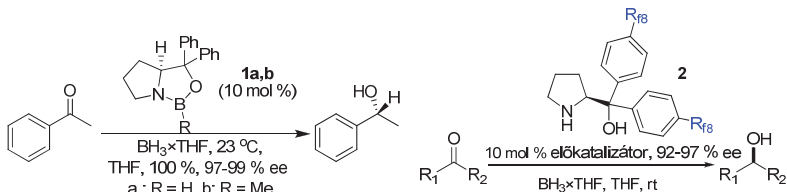


**Magyar Tudományos Akadémia  
Kémiai Kutatóközpont  
Biomolekuláris Kémiai Intézet**

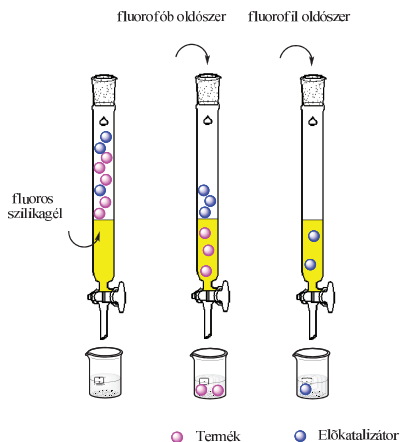
**Budapest**

**2009**

Kezdetben a „light fluoros” technika alkalmazásával az ipari szempontból is jelentős CBS katalizátort (**1 a, b**) (1. ábra) tettük Ullmann-kapcsolás által fázisjelöltté (**2**) (2. ábra), majd sikeresen alkalmaztuk ketonok aszimmetrikus redukciójában. A fluoros fázisjelölés lehetővé tette, hogy a katalitikus reakciókat homogén fázisban kivitelezzük, így a kapott enantioszelektivitási adatok gyakorlatilag megegyeztek az eredeti, nem fázisjelölt katalizátorral kapott eredményekkel.



A katalizátor visszanyerését fluoros szilárd fázisú extrakcióval valósítottuk meg, ezáltal egy jelentős elválasztástechnikai és katalizátor visszanyerési problémára tudtunk megfelelő megoldást találni a fluoros módszer alkalmazásával (3. ábra).



3. ábra Fluoros szilárd fázisú extrakció

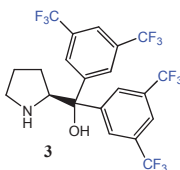
Az elmúlt évek során azonban számos közlemény számolt be a hosszú perfluoralkil láncú molekulák kedvezőtlen bioakkumulációs problémáiról. A PFOS, PFOA és egyéb

perfluorozott vegyületeket ma globális környezeti szennyezőknek tartják. Ezeket kimutatták a levegőben, talajban, talajvizben, felszíni vizekben és akár 1000 m mélyen a Csendes óceánban. A perfluorozott vegyületek széles körben elterjedtek az élővilágban, PFOS-t találtak több élőlény pl: fóka, vidra, delfin, jegesmedve, madár, hal és kételtű vérében és májmintáiban.



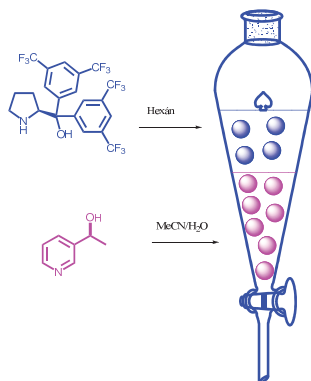
**4. ábra** Bioakkumuláció az állatvilágban

Ez arra ösztönzött minket, hogy megpróbáljuk a fluoros kémiában használatos fázisjelölő csoportok hosszát radikálisan csökkenteni, illetve olyan hidrofób fluorozott szerkezeti elemeket hasznosítani, amelyek akár biológiailag is le tudnak bomlani. Ezen megfontolások alapján vizsgálni kezdtük a gyógyszerkémiában már több mint 10 éve a lipofilitás növelésére használt trifluorometil csoport fázisjelölő részleteként való alkalmazhatóságát. A fázisjelölő csoport méretének jelentős változtatása azonban szükségessé tette azt is, hogy az eddig használt fluoros elválasztási módszereket (pl. oldószer, adszorbensek) is továbbfejlesszük. Felismertük, hogy a trifluorometil csoporttal szubsztituált vegyületek termékektől való elválaszthatóságának a kulcsa az alkalmazott poláros oldószer összetételének megfelelő mennyiségű víz hozzáadásával történő hangolása. A katalizátor szerkezetének és az oldószer összetételének megfelelő optimalizálása után sikerült megoldani a **3** fázisjelölt CBS katalizátor termékektől való egyszerű elválasztását és visszanyerését.



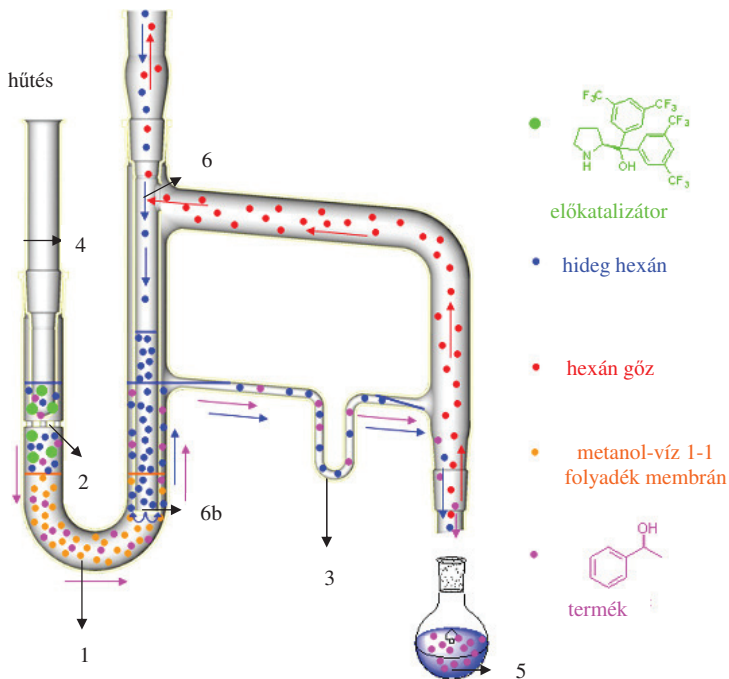
**5. ábra** Új típusú fázisjelölés bevezetése

A katalizátor visszanyerésre kidolgoztunk mind szilárd fázisú, mind folyadék fázisú extrakciós módszereket, amelyek közös jellemzője, hogy olcsó, iparban is használatos oldószereket igényel, mint például a víz, metanol, acetonitril illetve a DMF.



**6. ábra** Példa két bázikus karakterű anyag folyadék-folyadék extrakciós elválasztására

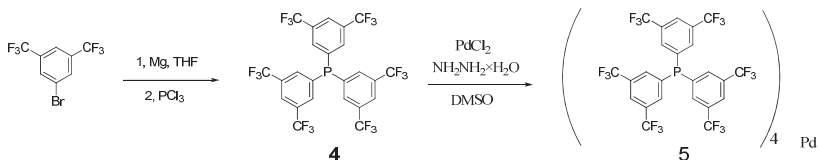
Továbbá, tudomásunk szerint elsőként használtuk fel adszorbensként a korundot, az olcsó csiszolóipari alapanyagot szilárd fázisú extrakciókban. Végül, az alkalmazott oldószerek mennyiségének csökkentésének céljából kifejlesztettünk egy új, folyamatos működésű U-csöves extrakciós készüléket, amely egy összetételében hangolható metanol-víz folyadékmembránnal rendelkezik.



**7. ábra** Metanol-víz 1-1 folyadékmembránval ellátott folyamatos üzemű U-csöves extraktor

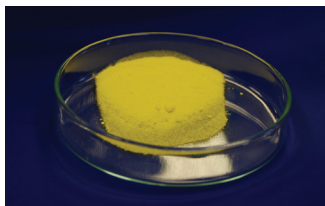
Ezen munkánk eredményeként két nemzetközi szabadalom is bejelentésre, illetve elfogadásra került. (P0700486, Procedure for immobilization of phase labelled diphenyl prolin catalysts, P0700490 Novel extraction equipments)

Az általunk kidolgozott fázisjelölő eljárás kiterjeszhetőségének, illetve alkalmazhatóságának vizsgálata céljából, trifluormetil csoportokkal szubsztituált **4** trifenil-foszfint, illetve ennek **5** Pd(0) komplexét állítottuk elő.



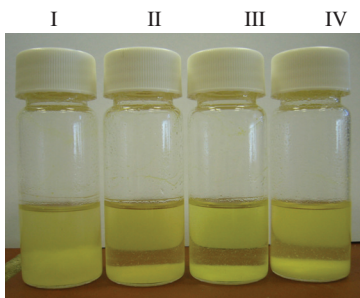
**8. ábra** Fázisjelölt Pd-tetrakisztrifenilfoszfin előállítás

Ezen komplexet azután Suzuki reakciókban mint katalizátort sikerrel alkalmaztuk. A katalizátor különösen fontos és gyakorlati szempontból előnyös tulajdonsága, hogy nagyfokú stabilitással rendelkezik nedvességgel és oxigénnel szemben.

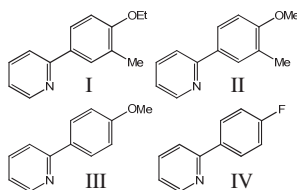


**9. ábra** Fluorozott Pd (0) komplex

Sőt, meglepően stabilnak mutatkozott az alkalmazott erélyes reakciókörülmények mellett is (110 °C-on), ugyanis az esetek túlnyomó többségében a reakció lejártszódása után a katalizátor élénk sárga színe megmaradt és a Pd komplex bomlását kísérő Pd fekete pedig nem jelent meg. A nagyfokú stabilitás lehetővé teszi, hogy a katalizátort csupán 0,25 mol %-ban alkalmazzuk.

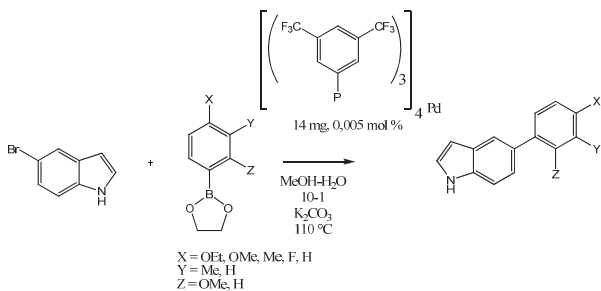


Előállított termékek

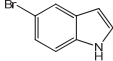
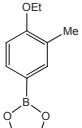
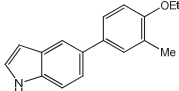
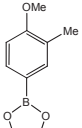
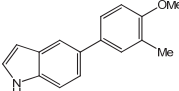
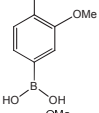
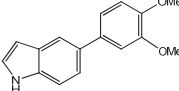
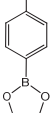
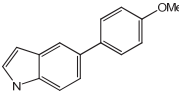


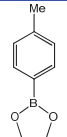
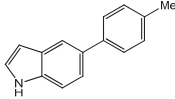

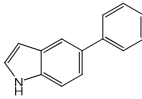
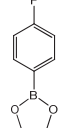
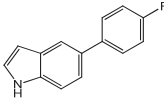
**10. ábra** A reakciólegyek 1 órási 110 °C-on végzett reakció után

A reakciókörülmények optimalizálása után jó termeléssel kaptuk a keresztkapcsolt biaril termékeket, mint pl. az alábbi indolszármazékokat.



11. ábra Néhány indolszármazék szintézise

t (óra)	T (°C)	katalizátor mg/mol %	reagens		termelés %
1	1	110	14/0,25 		93
2	1	110	14/0,25 		90
3	1	110	14/0,25 		94
4	1	110	14/0,25 		87

5	1	110	14/0,25			92
6	1	110	14/0,25			84
7	1	110	14/0,25			77

A reakciótermékek tisztítására több eljárást is sikerült kidolgozni, amelyek segítségével jelentős mértékben, számos esetben a megfelelő határérték alá tudtuk szorítani a biaril végtermékek Pd tartalmát.

## Publikációs lista

### Szabadalmak:

P0700486 Procedure for immobilization of phase labelled diphenyl prolin catalysts

P0700490 Novel extraction equipments

### Angol nyelvű publikációk:

Dalicsek Zoltán, Pollreisz Ferenc, Gömöry Ágnes, Soós Tibor

Recoverable fluorous CBS methodology for asymmetric reduction of ketones Organic Letters, 2005, 7; 3243

Dalicsek Zoltán, Soós Tibor

Recoverable fluorous CBS methodology for asymmetric reduction of ketones. Letters in Organic Chemistry, 2006, 3, 81



Dalicsek Zoltán, Pollreisz Ferenc, Soós Tibor

Efficient Separation of a Trifluoromethyl Substituted Organocatalyst: Just Add Water

Chemical Communication (elfogadva)

### **Posztterek:**

1. Synthesis of fluorous oxazaborolidine catalyst and applications in enantioselective catalytic reduction.
2. Recoverable fluorous CBS methodology for asymmetric reduction of ketones
3. Goldilock's effect in a phase labelling: superlight fluorous methodology

### **Konferencia részvételek:**

1. 10th Blue Danube Symposium, Wien, 2003. szeptember 3-6
2. XXIst European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Sopron, 2004. szeptember 12-15
3. Green Chemistry: Development of Sustainable Processes, Rostock, 2005. március 30- április 1
4. Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30
5. Frontiers in Catalysis Symposium, Visegrád, 2005. szeptember 8-10
6. Ischia Advanced School of Organic Chemistry, IASOC 2006. szeptember 16-21
7. Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21
8. Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Tihany, 2007. június 10-13.
8. Ischia Advanced School of Organic Chemistry, IASOC 2008. szeptember 27-október 2
9. Heterociklusos Kémiai Munkabizottság, Balatonszemes, 2003-2009